

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entecavir Sandoz 0,5 mg filmdrasjerte tabletter
Entecavir Sandoz 1 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Entecavir Sandoz 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,5 mg entekavir (som monohydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 0,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 114,4 mg laktose (som monohydrat).

Entecavir Sandoz 1 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg entekavir (som monohydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 1 mg filmdrasjerte tablett inneholder 228,9 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Entecavir Sandoz 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit, rund filmdrasjert tablett. Merket med "SZ" på den ene siden og "108" på den andre siden, med en diameter på ca. 8,0 mm.

Entecavir Sandoz 1 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, rund filmdrasjert tablett. Merket med "SZ" på den ene siden og "109" på den andre siden, med en diameter på ca. 10,0 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Entecavir er indisert til behandling av kronisk hepatitt B-virusinfeksjon (HBV) (se pkt. 5.1) hos voksne med:

- kompensert leversykdom og tegn på aktiv viral replikasjon, vedvarende forhøyede serumalaninaminotransferase (ALAT)-nivåer og histologiske tegn på aktiv inflammasjon og/eller fibrose.
- dekompensert leversykdom (se pkt. 4.4).

For både kompensert og dekompensert leversykdom er denne indikasjonen basert på data fra kliniske studier på nukeosidenaive pasienter med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ infeksjon. For pasienter med lamivudinrefraktær hepatitt B, se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

Pediatriisk populasjon

Entecavir er også indisert til behandling av kronisk HBV infeksjon hos nukleosidnaive pediatriiske pasienter fra 2 til > 18 år med kompensert leversykdom og som har bekreftet aktiv viral replikasjon og vedvarende forhøyet serum ALAT nivå, eller histologisk bekreftet moderat til alvorlig inflammasjon og/eller fibrose. Med hensyn til beslutning om å starte behandling hos pediatriiske pasienter, se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres av lege som har erfaring med behandling av kronisk hepatitt B-infeksjon.

Dosering

Kompensert leversykdom

Nukleosidnaive pasienter: Den anbefalte dosen hos voksne er 0,5 mg én gang daglig, med eller uten mat.

Lamivudinrefraktære pasienter (dvs. med tegn på viremi mens de står på lamivudin, eller tilstedeværelse av resistensmutasjoner [LVDr] for lamivudin) (se pkt. 4.4 og 5.1): anbefalt dose hos voksne er 1 mg én gang daglig, som må tas på tom mage (mer enn 2 timer før og mer enn 2 timer etter måltid) (se pkt. 5.2). Ved tilstedeværelse av LVDr mutasjoner, bør kombinasjonsbehandling med entekavir pluss et annet antiviralt middel (som ikke deler kryssresistens med enten lamivudin eller entekavir) vurderes framfor entekavir som monoterapi (se pkt. 4.4).

Dekompensert leversykdom

Den anbefalte dosen for voksne pasienter med dekompensert leversykdom er 1 mg én gang daglig, som må tas på tom mage (mer enn 2 timer før og mer enn 2 timer etter et måltid) (se pkt. 5.2). For pasienter med lamivudinrefraktær hepatitt B, se pkt. 4.4 og 5.1.

Behandlingsvarighet

Den optimale behandlingsvarigheten er ukjent. Behandlingsavbrudd kan vurderes som følger:

- Hos HBeAg-positive voksne pasienter bør behandling i det minste gis inntil 12 måneder etter oppnådd HBe serokonversjon (HBeAg-tap og HBV DNA-tap med anti-HBe-deteksjon i to etterfølgende serumprøver tatt med minst 3-6 måneders intervall) eller inntil HBs serokonversjon eller ved behandlingssvikt (se pkt. 4.4).
- Hos HBeAg-negative voksne pasienter bør behandling i det minste gis inntil HBs serokonversjon eller til tegn på behandlingssvikt foreligger. Med langtidsbehandling utover 2 år er det anbefalt regelmessig revurdering for å bekrefte at fortsatt behandling er til nytte for pasienten.

Seponering anbefales ikke hos pasienter med dekompensert leversykdom eller cirrhose.

Pediatrisk populasjon

For passende dosering hos pediatrisk populasjon er Entecavir Sandoz 0,5 filmdrasjerte tabletter tilgjengelig, og for doser lavere enn 0,5 mg kan mikstur være tilgjengelige.

Beslutning om å behandle pediatriske pasienter bør baseres på nøye vurdering av individuelt behov hos pasient og med referanse til gjeldende behandlingsretningslinjer for barn, inkludert informasjon om histologiske verdier ved baseline. Fordelene med langtids virologisk suppresjon med vedvarende behandling må veies opp mot risiko ved forlenget behandling, inkludert resistens som oppstår mot hepatitt B virus.

Serum ALAT bør være vedvarende forhøyet i minst 6 måneder før behandling av pediatriske pasienter med kompensert leversykdom som skyldes HbeAg-positiv kronisk hepatitt B, og i minst 12 måneder hos pasienter med HbeAg-negativ sykdom.

Pediatriske pasienter med kroppsvekt på minst 32,6 kg bør gis en daglig dose på én 0,5 mg tablett eller 10 ml (0,5 mg) mikstur, med eller uten mat. Mikstur kan være tilgjengelige for pasienter som har kroppsvekt under 32,6 kg.

Varighet av behandling hos pediatriske pasienter

Optimal varighet av behandling er ikke kjent. I henhold til gjeldende pediatrike retningslinjer, kan seponering av behandling vurderes som følger:

- Hos HBeAg-positive pediatrike pasienter bør behandling gis i minst 12 måneder etter ikke-detekterbare HBV DNA og HBeAg serokonversjon (HBeAg-tap og anti-HBe deteksjon er oppnådd i to påfølgende serumprøver med minst 3-6 måneders mellomrom) eller til HBs serokonversjon eller ved tap av effekt. Nivå av serum ALAT og HBV DNA bør følges regelmessig etter seponering av behandling (se pkt. 4.4.).
- Hos HBeAg-negative pediatrike pasienter bør behandlingen administreres til HBs serokonversjon eller at det er tegn på tap av effekt.

Farmakokinetikken hos pediatrike pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke undersøkt.

Eldre: Det er ikke nødvendig med dosejustering basert på alder. Dosen bør justeres ut fra pasientens nyrefunksjon (se doseringsanbefaling for pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pkt. 5.2).

Kjønn og rase: Det er ikke nødvendig med dosejustering basert på kjønn eller rase.

Nedsatt nyrefunksjon: Clearance av entekavir reduseres med avtakende kreatininclearance (se pkt. 5.2). Dosejustering anbefales for pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inkludert dem som er på hemodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD). En reduksjon i den daglige dosen ved å bruke Entecavir Sandoz mikstur anbefales som vist i tabellen. Alternativt kan dosen justeres ved å øke doseringsintervallet dersom miksturen ikke er tilgjengelig. Dette er også vist i tabellen. De anbefalte doseendringene er basert på ekstrapolering av en begrenset mengde data, og sikkerhet og effekt har ikke blitt undersøkt klinisk. Virologisk respons bør derfor monitoreres nøye.

Kreatininclearance (ml/min)	Entecavirdosering*	
	Nukleosidnaive pasienter	Lamivudinrefraktær eller dekompensert leversykdom
≥ 50	0,5 mg én gang daglig	1 mg én gang daglig
30 - 49	0,25 mg én gang daglig* ELLER 0,5 mg hver 48. time	0,5 mg én gang daglig
10 - 29	0,15 mg én gang daglig* ELLER 0,5 mg hver 72. time	0,3 mg én gang daglig* ELLER 0,5 mg hver 48. time
< 10 Hemodialyse eller CAPD**	0,05 mg én gang daglig* ELLER 0,5 mg hver 5.-7. dag	0,1 mg én gang daglig* ELLER 0,5 mg hver 72. time

* for doser < 0,5 mg er entekavir mikstur anbefalt.

** på hemodialysedager; administrer entekavir etter hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon: ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Entecavir Sandoz skal tas oralt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering anbefales for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). De anbefalte doseendringene er basert på ekstrapolering av en begrenset mengde data, og sikkerhet og effekt har ikke blitt undersøkt klinisk. Virologisk respons bør derfor monitoreres nøye.

Eksaserbasjoner av hepatitt: Spontane eksaserbasjoner ved kronisk hepatitt B er relativt vanlig og karakteriseres ved forbigående økning i serum ALAT. Etter oppstart av antiviral behandling kan ALAT øke hos noen pasienter når serum HBV-DNA-nivåene minsker (se pkt. 4.8). Median tid til forverring var 4-5 uker blant entekavirbehandlede pasienter under pågående behandling. Hos pasienter med kompensert leversykdom, var økningen i serum-ALAT generelt ikke forbundet med en økning i serumbilirubin-konsentrasjon eller leverdekompensasjon. Pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose kan ha høyere risiko for leverdekompensasjon etter forverring av hepatitt, og bør derfor monitoreres nøye i løpet av behandlingen.

Akutt forverring av hepatitt har også blitt rapportert hos pasienter som har avbrutt hepatitt B-behandling (se pkt. 4.2). Forverring etter behandling er vanligvis forbundet med stigende HBV-DNA og størstedelen viser seg å være selvbegrensende. Alvorlig forverring, inkludert dødsfall, har imidlertid blitt rapportert.

Median tid til forverring var 23-24 uker etter behandling blant entekavirbehandlede nukleosidnaive pasienter. De fleste ble rapportert i HBeAg-negative pasienter (se pkt. 4.8). Leverfunksjonen bør kontrolleres ved gjentatte intervaller med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst 6 måneder etter seponering av hepatitt B-behandlingen. Hvis hensiktsmessig kan gjenopptakelse av hepatitt B-behandlingen være berettiget.

Pasienter med dekompensert leversykdom: En høyere forekomst av alvorlige leverbivirkninger (uten å ta hensyn til årsaksammenheng) har blitt sett hos pasienter med dekompensert leversykdom, spesielt hos dem med Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasse C-sykdom, sammenliknet med forekomst hos pasienter med kompensert leverfunksjon. Pasienter med dekompensert leversykdom kan også ha en høyere risiko for laktacidose og for spesifikke nyrebivirkninger som hepatorenalt syndrom. Kliniske og laboratorieparametre bør derfor overvåkes nøye hos denne pasientgruppen (se også pkt. 4.8 og 5.1).

Laktacidose og alvorlig hepatomegali med steatose: Tilfeller av laktacidose (uten hypoksemi), noen ganger dødelig, vanligvis assosiert med alvorlig hepatomegali og leversteatose har blitt rapportert ved bruk av nukleosidanaloger. Siden entekavir er en nukleosidanalog, kan denne risikoen ikke utelukkes. Behandling med nukleosidanaloger bør avbrytes når aminotransferasenivåene øker raskt, ved progressiv hepatomegali eller når metabolsk- acidose/laktacidose av ukjent etiologi oppstår. Benigne fordøyelsessymptomer, som kvalme, oppkast og magesmerter kan indikere laktacidoseutvikling. Alvorlige tilfeller, noen ganger med dødelig utfall, ble forbundet med pankreatitt, leversvikt/leversteatose, nyresvikt og høyere nivåer av serumlaktat.

Det bør utvises forsiktighet når nukleosidanaloger foreskrives til pasienter (særlig overvektige kvinner) med hepatomegali, hepatitt eller andre kjente risikofaktorer for leversykdom. Disse pasientene bør følges nøye.

For å skille mellom forhøyet aminotransferase på grunn av behandlingsrespons og økninger potensielt assosiert med laktacidose, bør legen forsikre seg om at endringene i ALAT er assosiert med forbedringer i andre laboratoriemarkører for kronisk hepatitt B.

Resistens og spesielle forsiktighetsregler for lamivudinrefraktære pasienter: Mutasjoner i HBV polymerase som koder for lamivudinresistent substitusjon kan føre til at sekundære substitusjoner oppstår, inkludert de som er forbundet med entekavirresistens (ETVr). Hos en liten andel av lamivudinrefraktære pasienter forekom ETVr substitusjoner ved posisjonene rtT184, rtS202 eller rtM250 ved baseline. Pasienter med lamivudinresistent HBV har høyere risiko for å senere utvikle entekavirresistens enn pasienter uten lamivudinresistens. Den kumulative sannsynligheten for utvikling av genotypisk entekavirresistens etter 1, 2, 3, 4 og 5 års behandling i studier på lamivudinrefraktære, var henholdsvis 6 %, 15 %, 36 %, 47 % og 51 %. Virologisk respons skal hyppig overvåkes hos lamivudinrefraktære pasienter og nødvendig resistenstesting bør utføres. Hos pasienter som ikke har hatt optimal virologisk respons etter 24 ukers behandling med

entekavir, bør en justering av behandlingen vurderes (se pkt. 4.5 og 5.1). Ved behandlingsstart hos pasienter med dokumentert lamivudin-resistent HBV i anamnesen, bør kombinasjonsbehandling med entekavir pluss et annet antiviralt middel (som ikke deler kryssresistens med enten lamivudin eller entekavir) vurderes framfor entekavir som monoterapi.

Pre-eksisterende lamivudinresistent HBV er assosiert med en forhøyet risiko for senere entekavirresistens uavhengig av graden av leversykdom. Hos pasienter med dekompensert leversykdom kan virologisk gjennombrudd være assosiert med alvorlige kliniske komplikasjoner av den underliggende leversykdommen. Derfor bør kombinasjonsbehandling med entekavir pluss et annet antiviralt middel (som ikke deler kryssresistens med enten lamivudin eller entekavir) vurderes framfor monoterapi med entekavir hos pasienter med både dekompensert leversykdom og lamivudinresistent HBV.

Pediatrik populasjon: Det ble observert lavere virologisk respons (HBV DNA < 50 IE/ml) hos pediatriske pasienter med baseline HBV DNA $\geq 8,0 \log_{10}$ IE/ml (se pkt. 5.1). Entekavir bør kun brukes hos disse pasientene dersom den potensielle fordelene oppveier potensielle risiko for barnet (dvs. resistens). Da enkelte pediatriske pasienter kan ha behov for langvarig eller også livslang behandling av aktiv kronisk hepatitt B bør entekavirs påvirkning av framtidige behandlingsalternativ vurderes.

Levertransplantasjon: Nyrefunksjonen bør vurderes nøye før og under entekavirbehandling hos mottakere av levertransplantat som får ciklosporin eller takrolimus (se pkt. 5.2).

Samtidig infeksjon med hepatitt C eller D: Det er ingen data på effekten av entekavir hos pasienter med samtidig infeksjon av hepatitt C eller D-virus.

Samtidig infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV) og HBV hos pasienter som ikke samtidig får antiretroviral behandling: Entekavir har ikke blitt studert hos pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon og som ikke får effektiv behandling for HIV. HIV-resistens har blitt observert hos pasienter behandlet med entekavir for behandling av kronisk hepatitt B infeksjon og som også har HIV-infeksjon, men ikke får høyaktiv antiretroviral terapi (HAART) (se pkt. 5.1). Pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon som ikke får HAART skal derfor ikke behandles med entekavir. Entekavir er ikke prøvd ut som behandling for HIV-infeksjon, og anbefales derfor ikke til dette.

Samtidig HIV/HBV-infeksjon hos pasienter som får samtidig antiretroviral behandling: Entekavir har blitt studert hos 68 voksne med samtidig HIV/HBV-infeksjon hvor det ble gitt et HAART-regime inkludert lamivudin (se pkt. 5.1). Det er ikke tilgjengelige effektdata for entekavir hos HBeAg-negative pasienter med samtidig HIV infeksjon. Det er begrensede data på pasienter med samtidig HIV infeksjon og som har lave CD4 celletall (< 200 celler/mm³).

Generelt: Pasienter bør informeres om at behandling med entekavir ikke har vist seg å redusere risikoen for overføring av HBV, og passende forholdsregler bør derfor fortsatt tas.

Entekavir Sandoz inneholder laktose:

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Siden entekavir hovedsakelig elimineres via nyrene (se pkt. 5.2), kan samtidig administrasjon av legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon øke serumkonsentrasjonen av et av legemidlene. Bortsett fra lamivudin, adefovirdipivoksil og tenofoviridisoproksilfumarat, har ikke effektene av samtidig administrering av entekavir med andre legemidler som skilles ut renalt eller påvirker nyrefunksjon blitt evaluert. Pasienter bør overvåkes nøye for bivirkninger når entekavir gis samtidig med slike legemidler.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom entekavir og lamivudin, adefovir eller tenofovir ble observert. Entekavir er ikke et substrat, en induser eller hemmer av cytokrom P450 (CYP450)-enzymet (se pkt. 5.2). Det er derfor usannsynlig at CYP450-medierte legemiddelinteraksjoner oppstår med entekavir.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner:

Da potensiell risiko for fosteret er ukjent, skal fertile kvinner bruke sikker prevensjon.

Graviditet:

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av entekavir hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Entecavir Sandoz skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Det foreligger ingen data på effekten av entekavir med hensyn på overføring av HBV fra mor til nyfødt barn. Det bør derfor tas passende forholdsregler for å forebygge neonatal overførsel av HBV.

Amming:

Det er ukjent hvorvidt entekavir skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist at entekavir skilles ut i morsmelk (se pkt. 5.3 for detaljer). Det kan ikke utelukkes en risiko for spedbarn. Amming må avbrytes under behandling med Entecavir Sandoz.

Fertilitet:

Toksikologiske studier på dyr som har fått entekavir har ikke vist tegn på redusert fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet, fatigue og søvnighet er vanlige bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

I kliniske studier hos pasienter med kompensert leversykdom var de vanligste bivirkningene, uavhengig av alvorlighetsgrad og med minst en mulig sammenheng med entekavir, hodepine (9 %), fatigue (6 %), svimmelhet (4 %) og kvalme (3 %). Forverring av hepatitt under og etter avbrutt entekavirbehandling er også rapportert (se pkt. 4.4 og c. *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*).

b. Bivirkningstabell

Vurdering av bivirkninger er basert på erfaring fra overvåking etter markedsføring og fire kliniske studier hvor 1720 pasienter med kronisk hepatitt B-infeksjon og kompensert leversykdom fikk dobbeltblindet behandling med entekavir (n = 862) eller lamivudin (n = 858) i opp til 107 uker (se pkt. 5.1). I disse studiene var sikkerhetsprofilene, inkludert avvikende laboratorieverdier, sammenlignbare for entekavir 0,5 mg daglig (679 nukleosidnaive HBeAg-positive eller negative pasienter med en median behandlingstid på 53 uker), entekavir 1 mg daglig (183 lamivudinrefraktære pasienter med en median behandlingstid på 69 uker) og lamivudin.

Bivirkninger som i det minste muligens er relatert til behandling med entekavir er listet opp etter organklasse. Frekvensen er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	sjeldne: anafylaktoid reaksjon
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	vanlige: søvnløshet
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	vanlige: hodepine, svimmelhet, søvnighet
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	vanlige: oppkast, diaré, kvalme, dyspepsi
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	vanlige: forhøyede aminotransferaser
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	mindre vanlige: utslett, håravfall
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet:</i>	vanlige: fatigue (tretthet)

Tilfeller av laktacidose har vært rapportert, ofte i forbindelse med dekompensert lever, annen alvorlig medisinsk tilstand eller legemiddelbruk (se pkt. 4.4).

Behandling utover 48 uker: fortsatt behandling med entekavir med median varighet på 96 uker avdekket ikke noen nye sikkerhetssignaler.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Avvikende laboratorieverdier: I kliniske studier med nukleosidnaive pasienter hadde 5 % ALAT-økning > 3 ganger baseline, og < 1 % hadde ALAT-økning > 2 ganger baseline sammen med total bilirubin > 2 ganger øvre normalnivå (ULN) og > 2 ganger baseline. Albuminnivåer < 2,5 g/dl forekom hos < 1 % av pasientene, amylasenivåer > 3 ganger baseline hos 2 %, lipasenivåer > 3 ganger baseline hos 11 % og trombocytter < 50 000/mm³ hos < 1 %.

I kliniske studier med lamivudinrefraktære pasienter hadde 4 % ALAT-økning > 3 ganger baseline, og < 1 % hadde ALAT-økning > 2 ganger baseline sammen med total bilirubin > 2 ganger ULN og > 2 ganger baseline. Amylasenivåer > 3 ganger baseline forekom hos 2 % av pasientene, lipasenivåer > 3 ganger baseline hos 18 % og trombocytter < 50 000/mm³ hos < 1 %.

Forverring under behandling: I studier med nukleosidnaive pasienter oppstod under behandling ALAT-økning > 10 ganger ULN og > 2 ganger baseline hos 2 % av entekavirbehandlede pasienter vs. 4 % av lamivudinbehandlede pasienter. I studier med lamivudinrefraktære pasienter oppstod ALAT-økning > 10 ganger ULN og > 2 ganger baseline hos 2 % av entekavirbehandlede pasienter. Median tid til ALAT-økning blant entekavirbehandlede pasienter var 4-5 uker fra behandlingsstart. ALAT-økningen gikk generelt tilbake ved fortsatt behandling, og var i de fleste tilfellene forbundet med en $\geq 2 \log_{10}$ /ml reduksjon i virusmengde som gikk forut for eller sammenfalt med ALAT-økningen. Periodisk monitorering av leverfunksjonen anbefales under behandling.

Forverring etter avbrudd av behandling: Akutt forverring av hepatitt har blitt rapportert hos pasienter som har avbrutt antihepatitt B-virusbehandling, inkludert behandling med entekavir (se pkt. 4.4). I studier på nukleosidnaive pasienter opplevde 6 % av entekavirbehandlede pasienter og 10 % av lamivudinbehandlede pasienter ALAT-økning (> 10 ganger ULN og > 2 ganger referanse [minimum ved baseline eller siste sluttdosemåling]) i løpet av oppfølgingstiden etter behandling. Blant entekavirbehandlede nukleosidnaive pasienter hadde ALAT-økningene en median tid til start på 23-24 uker, og 86 % (24/28) av ALAT-økningene oppstod i HBeAg-negative pasienter. I studier på lamivudinrefraktære pasienter, med kun et begrenset antall pasienter som ble fulgt opp, utviklet 11 % av entekavirbehandlede pasienter og ingen lamivudinbehandlede pasienter ALAT-økning i løpet av oppfølgingstiden.

I de kliniske studiene ble entekavirbehandling avbrutt hvis pasientene fikk en forhåndsdefinert respons. Hvis behandling avbrytes uten hensyn til behandlingsrespons, kan forekomsten av ALAT-økninger etter seponering være høyere.

d. Pediatrisk populasjon

Sikkerheten av entekavir hos pediatriske pasienter fra 2 til < 18 år er basert på to kliniske studier hos personer med kronisk HBV-infeksjon, en farmakokinetisk fase II studie (studie 028) og en fase III studie (studie 189). Disse studiene gir erfaring i 195 HBeAg-positive nukleosid behandlingsnaive personer som fikk behandling med entekavir med en median varighet på 99 uker. Bivirkningene som ble observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med entekavir var sammenfallende med de som ble observert i kliniske studier med entekavir hos voksne (se *a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen* og pkt. 5.1) med følgende unntak hos pediatriske pasienter:

- Svært vanlig bivirkning: nøytropeni.

e. Andre spesielle populasjoner

Erfaring fra pasienter med dekompensert leversykdom: Sikkerhetsprofilen til entekavir hos pasienter med dekompensert leversykdom ble vurdert i en randomisert, åpen, sammenlignende studie der pasientene fikk behandling med entekavir 1 mg/dag (n = 102) eller adefovirdipivoksil 10 mg/dag (n = 89) (studie 048). I forhold til bivirkningene angitt i pkt. *b. Bivirkningstabell*, ble en tilleggsbivirkning [reduksjon i bikarbonat i blod (2 %)] observert hos entekavirbehandlede pasienter i uke 48. Den kumulative dødeligheten i studien var 23 % (23/102), og som forventet i denne populasjonen var dødsårsakene generelt leverrelaterte. Den kumulative frekvensen av hepatocellulært karsinom (HCC) i studien var 12 % (12/102). Alvorlige bivirkninger var generelt leverrelaterte, med en kumulativ frekvens i studien på 69 %. Pasienter med høy CTP-score ved studiestart hadde høyere risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4).

Avvikende laboratorieverdier: I uke 48 hadde ingen av de entekavirbehandlede pasientene med dekompensert leversykdom ALAT-økninger både > 10 ganger ULN og > 2 ganger baseline, mens 1 % av pasientene hadde ALAT-økninger > 2 ganger baseline samtidig med total bilirubin > 2 ganger ULN og > 2 ganger baseline. Albuminnivåer < 2,5 g/dl forekom hos 30 % av pasientene, lipasenivåer > 3 ganger baseline hos 10 % og trombocytter < 50 000/mm³ hos 20 %.

Erfaring fra pasienter med samtidig HIV-infeksjon: Sikkerhetsprofilen til entekavir hos et begrenset antall pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon, og som stod på et HAART-regime (høyaktiv antiretroviral behandling) inkludert lamivudin, tilsvarte sikkerhetsprofilen i monoinfiserte HBV-pasienter (se pkt. 4.4).

Kjønn/alder: Det var ingen synlig forskjell i sikkerhetsprofilen til entekavir med hensyn til kjønn (≈ 25 % kvinner i de kliniske studiene) eller alder (≈ 5 % av pasientene > 65 år gamle).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med entekavir overdosering rapportert hos pasienter. Friske personer som fikk opptil 20 mg/daglig i opptil 14 dager, og enkeltdoser opptil 40 mg hadde ingen uventede bivirkninger. Hvis overdosering oppstår, må pasienten følges nøye for tegn på toksisitet og gis nødvendig støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, nukleosid og nukleotid
reverstranskriptasehemmere
ATC-kode: J05A F10

Virkningsmekanisme

Entekavir, en guanosinnukleosid-analog med aktivitet mot HBV polymerase, fosforyleres effektivt til den aktive trifosfat (TP)-formen, som har en intracellulær halveringstid på 15 timer. Ved å konkurrere med det naturlige substratet deoksyguanosin-TP, hemmer entekavir-TP funksjonelt de tre aktivitetene til viral polymerase: (1) priming av HBV polymerase, (2) reverstranskripsjon av den negative DNA-tråden fra pregenomisk messenger RNA, og (3) syntese av den positive HBV DNA-tråden. Entekavir-TP K_i for HBV DNA polymerase er 0,0012 mikromol. Entekavir-TP er en svak hemmer av cellulær DNA polymerase α , β og δ med K_i verdier på 18 til 40 mikromol. I tillegg hadde høy eksponering av entekavir ingen relevante negative effekter på γ -polymerase eller mitokondriell DNA-syntese i HepG2 celler ($K_i > 160$ mikromol).

Antiviral aktivitet: entekavir hemmet HBV DNA-syntese (50 % reduksjon, EC_{50}) ved en konsentrasjon på 0,004 mikromol i humane HepG2 celler transfektert med vill-type HBV. Median EC_{50} verdi for entekavir mot LVD_r HBV (rtL180M og rtM204V) var 0,026 mikromol (område 0,010 - 0,059 mikromol). Rekombinante virus som koder for adefovirresistente substitusjoner ved enten rtN236T eller rtA181V forble fullstendig følsomme overfor entekavir. En analyse av den hemmende aktiviteten av entekavir mot et spekter av laboratorie- og kliniske HIV-1 isolater ved bruk av varierte celler og testmetoder ga EC_{50} -verdier fra 0,026 til > 10 mikromol; de lavere EC_{50} -verdiene ble observert ved reduserte virusnivåer i forsøkene. Entekavir selekterte for en M184I substitusjon ved mikromolare konsentrasjoner i cellekultur, noe som bekrefter hemmende aktivitet ved høye entekavirkonsentrasjoner. HIV-varianter som inneholder M184V-substitusjonen viste redusert følsomhet overfor entekavir (se pkt. 4.4).

I HBV kombinasjonstest i cellekultur var abakavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir eller zidovudin ikke antagonister til anti-HBV-aktiviteten av entekavir over et bredt konsentrasjonsområde. I HIV antivirale tester var ikke entekavir i mikromolare konsentrasjoner antagonist til anti-HIV-aktivitet i cellekultur av disse seks NRTIs eller emtricitabin.

Resistens i cellekultur: sammenlignet med vill-type HBV viser LVD_r-virus som inneholder rtM204V og rtL180M-substitusjoner innen reverstranskriptase en 8 ganger nedsatt følsomhet for entekavir. Inkorporering av ekstra ETV_r aminosyreforandringene rtT184, rtS202 eller rtM250 minsker entekavir-følsomheten i cellekultur. Substitusjoner observert i kliniske isolater (rtT184A, C, F, G, I, L, M eller S; rtS202 C, G eller I; rtM250I, L eller V) reduserer videre følsomheten 16 til 741 ganger i forhold til villtypevirus. Lamivudinresistente stammer som inneholder rtL180M pluss rtM204V i kombinasjon med aminosyresubstitusjon rtA181C medførte en reduksjon av fenotypisk følsomhet av entekavir på 16 til 122 ganger. ETV_r-substitusjonene ved posisjonene rt184, rtS202 og rtM250 har alene bare en beskjeden effekt på entekavir følsomheten, og har ikke blitt observert i fravær av LVD_r-substitusjoner i flere enn 1000 sekvenserte pasientprøver. Resistens er mediert via redusert binding av hemmer til endret HBV reverstranskriptase, og resistent HBV gir redusert replikasjonskapasitet i cellekultur.

Klinisk erfaring: demonstrert nytte er basert på histologisk, virologisk, biokjemisk og serologisk respons etter 48 ukers behandling i kliniske studier med aktiv kontroll hos 1633 voksne med kronisk hepatitt B-infeksjon, tegn på viral replikasjon og kompensert leversykdom. Sikkerhet og effekt av entekavir ble også vurdert i en aktiv-kontrollert klinisk studie med 191 HBV-infiserte pasienter med dekompensert leversykdom og i en klinisk studie med 68 pasienter infisert med HBV og HIV samtidig.

I studier hos pasienter med kompensert leversykdom var histologisk forbedring definert som ≥ 2 -punkts nedgang fra baseline i Knodell nekro-inflammatorisk skala, med ingen forverring i Knodell fibroseskala. Respons for pasienter med baseline Knodell fibrose score på 4 (cirrhose) var sammenlignbare

med generelle responser på alle effektresultatmål (alle pasienter hadde kompensert leversykdom). Høy baseline Knodell nekroinflammatorisk score (> 10) ble forbundet med større histologisk bedring hos nukleosidnaive pasienter. Baseline ALAT nivåer ≥ 2 ganger ULN og baseline HBV DNA $\leq 9,0 \log_{10}$ kopier/ml var begge assosiert med høyere forekomst av virologisk respons (uke 48 HBV DNA < 400 kopier/ml) hos nukleosidnaive HBeAg-positive pasienter. Uavhengig av baselinenivåer viste flertallet av pasientene histologisk og virologisk respons på behandlingen.

Erfaring fra nukleosidnaive pasienter med kompensert leversykdom:

Resultater ved uke 48 av randomiserte, dobbeltblinde studier som sammenligner entekavir (ETV) med lamivudin (LVD) hos HBeAg-positive (022) og HBeAg-negative (027) pasienter er presentert i tabellen.

	Nukleosidnaive			
	HBeAg-positiv (studie 022)		HBeAg-negativ (studie 027)	
	ETV 0,5 mg én gang daglig	LVD 100 mg én gang daglig	ETV 0,5 mg én gang daglig	LVD 100 mg én gang daglig
N	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histologisk forbedring ^b	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Ishak fibrosescore-forbedring	39 %	35 %	36 %	38 %
Ishak fibrosescore-forverring	8 %	10 %	12 %	15 %
N	354	355	325	313
Virusmengdereduksjon ($\log_{10}$ kopier/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNA ikke-detekterbar (< 300 kopier/ml ved PCR) ^c	67 %*	36 %	90 %*	72 %
ALAT normalisering (≤ 1 ganger ULN)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
HBeAg serokonversjon	21 %	18 %		

*p-verdi vs lamivudin $< 0,05$

^a pasienter med evaluerbar baseline-histologi (baseline Knodell nekroseinflammasjonsskala ≥ 2)

^b et primær-endepunkt

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopier/ml)

Erfaring fra lamivudinrefraktære pasienter med kompensert leversykdom:

I en randomisert dobbeltblind studie hos HBeAg-positive lamivudinrefraktære pasienter (026), hvor 85 % av pasientene hadde LVDr-mutasjoner ved baseline, byttet pasienter som fikk lamivudin ved studiestart enten til entekavir 1 mg én gang daglig, uten utvaskings- eller overlappingsperiode ($n = 141$), eller pasientene fortsatte med lamivudin 100 mg én gang daglig ($n = 145$). Resultatene ved uke 48 er presentert i tabellen.

	Lamivudinrefraktære	
	HBeAg-positiv (studie 026)	
	ETV 1,0 mg én gang daglig	LVD 100 mg én gang daglig
N	124 ^a	116 ^a
Histologisk forbedring ^b	55 %*	28 %
Ishak fibrosescore-forbedring	34 %*	16 %
Ishak fibrosescore-forverring	11 %	26 %
N	141	145
Virusmengdereduksjon ($\log_{10}$ kopier/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV DNA ikke-detekterbar (< 300 kopier/ml ved PCR) ^c	19 %*	1 %

ALAT-normalisering (≤ 1 ganger ULN)	61 %*	15 %
HBeAg serokonversjon	8 %	3 %

*p-verdi vs lamivudin $< 0,05$

^a pasienter med evaluerbar baseline-histologi (baseline Knodell nekroseinflammatorisk skala ≥ 2)

^b et primær-endepunkt.

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopier/ml)

Resultater utover 48 ukers behandling:

Behandling ble avsluttet når forhåndsdefinerte responskriterier var oppfylt enten ved uke 48 eller i løpet av det andre året med behandling. Responskriterier var HBV-virologisk suppresjon (HBV DNA $< 0,7$ MEq/ml ved bDNA) og tap av HBeAg (i HBeAg-positive pasienter) eller ALAT $< 1,25$ ganger ULN (i HBeAg-negative pasienter). Pasienter som responderte ble fulgt i ytterligere 24 uker etter behandlingsslutt. Pasienter som oppfylte virologiske, men ikke serologiske eller biokjemiske responskriterier, fortsatte på blindet behandling. Pasienter som ikke hadde virologisk respons ble tilbudt alternativ behandling.

Nukleosidnaive:

HBeAg-positive (studie 022): behandling med entekavir i opptil 96 uker ($n = 354$) resulterte i en kumulativ responsrate på 80 % for HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR, 87 % for ALAT-normalisering, 31 % for HBeAg serokonversjon og 2 % for HbsAg serokonversjon (5 % for HbsAg- tap). For lamivudin ($n = 355$) var den kumulative responsraten 39 % for HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR, 79 % for ALAT-normalisering, 26 % for HBeAg serokonversjon og 2 % for HbsAg serokonversjon (3 % for HbsAg-tap). Blant pasientene som fortsatte behandling utover 52 uker (median på 96 uker), hadde 81 % av 243 entekavirbehandlede og 39 % av 164 lamivudinbehandlede pasienter HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR ved behandlingsslutt. ALAT-normalisering (≤ 1 ganger ULN) forekom hos 79 % av entekavirbehandlede og 68 % av lamivudinbehandlede pasienter.

HBeAg-negative (studie 027): behandling med entekavir i opptil 96 uker ($n = 325$) resulterte i en kumulativ responsrate på 94 % for HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR og 89 % for ALAT-normalisering versus 77 % for HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR og 84 % for ALAT-normalisering for lamivudinbehandlede pasienter ($n = 313$).

For 26 entekavirbehandlede og 28 lamivudinbehandlede pasienter som fortsatte behandling utover 52 uker (median 96 uker), hadde 96 % av entekavirbehandlede og 64 % av lamivudinbehandlede pasienter HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR ved behandlingsslutt. ALAT-normalisering (≤ 1 ganger ULN) oppstod hos 27 % av entekavirbehandlede og 21 % av lamivudinbehandlede pasienter ved doseringsslutt.

For pasienter som oppfylte protokolldefinerte responskriterier vedvarte responsen gjennom 24-ukers oppfølgingen etter behandling hos 75 % (83/111) av entekavirresponderne vs. 73 % (68/93) for lamivudinresponderne i studie 022 og 46 % (131/286) av entekavirresponderne vs. 31 % (79/253) for lamivudinresponderne i studie 027. Oppfølging 48 uker etter behandling viste at en betydelig andel HBeAg-negative pasienter hadde mistet responsen.

Resultater fra leverbiopsi: 57 pasienter fra de pivotale nukleosidnaive studiene 022 (HBeAg-positive) og 027 (HBeAg-negative), som ble inkludert i en langtids rollover-studie, ble evaluert med hensyn på histologiske langtidseffekter på lever. Entekavirdosen var 0,5 mg daglig i de pivotale studiene (gjennomsnittlig 85 ukers eksponering) og 1 mg daglig i rollover-studien (gjennomsnittlig 177 ukers eksponering). I tillegg fikk 51 pasienter i rollover-studien lamivudin ved oppstart (median varighet 29 uker). Av disse pasientene hadde 55/57 (96 %) histologiske forbedringer som definert tidligere (se over), og 50/57 (88 %) hadde en ≥ 1 -poengs nedgang i Ishak fibrosescore. Av pasienter med Ishak fibrosescore ≥ 2 ved baseline, hadde 25/43 (58 %) en ≥ 2 -poengs nedgang. Alle pasientene (10/10) med fremskreden fibrose eller cirrhose ved baseline (Ishak fibrosescore på 4, 5 eller 6), hadde en ≥ 1 - poengs nedgang (median nedgang fra baseline var 1,5 poeng). Ved tidspunktet for langtids-biopsi hadde alle pasientene HBV DNA < 300 kopier/ml og 49/57 (86 %) hadde serum ALAT ≤ 1 ganger øvre normalnivå (ULN). Alle 57 pasientene forble positive overfor HbsAg.

Lamivudinrefraktære:

HBeAg-positive (studie 026): behandling med entekavir i opptil 96 uker (n = 141) resulterte i en kumulativ responsrate på 30 % for HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR og 85 % for ALAT-normalisering og 17 % for HBeAg serokonversjon.

For de 77 pasientene som fortsatte entekavirbehandling utover 52 uker (median 96 uker), hadde 40 % av pasientene HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR og 81 % hadde ALAT-normalisering (≤ 1 ganger ULN) ved behandlingsslutt.

Alder/kjønn:

Det synes ikke å være forskjell i effekt for entekavir basert på kjønn (≈ 25 % kvinner i de kliniske studiene) eller alder (≈ 5 % av pasientene > 65 år)

Langtids oppfølgingsstudie

Studie 080 var en randomisert åpen fase 4 observasjonsstudie som skulle evaluere langtidsrisiko for entekavirbehandling (ETV, n = 6216) eller annen standardbehandling med HBV-nukleosid (syre) (ikke-ETV) (n = 6162) i opptil 10 år hos pasienter med kronisk HBV (CHB)-infeksjon. De viktigste kliniske utfallene som ble evaluert i studien var alle typer maligne neoplasier (sammensatte tilfeller av maligne HCC- og ikke-HCC-neoplasier), leverrelatert progresjon av HBV-sykdom, maligne ikke-HCC-neoplasier, HCC og død, inkludert leverrelatert død. I denne studien var ikke ETV forbundet med en økt risiko for maligne neoplasier sammenlignet med bruk av ikke-ETV. Dette ble evaluert ved enten det sammensatte endepunktet som bestod av alle typer maligne neoplasier (ETV n = 331, ikke-ETV n = 337, HR = 0,93 [0,8-1,1]), eller det individuelle endepunktet malign ikke-HCC-neoplasi (ETV n = 95, ikke-ETV n = 81, HR = 1,1 [0,82-1,5]). De rapporterte tilfellene av leverrelatert progresjon av HBV-sykdom og HCC var sammenlignbare i både ETV- og ikke-ETV-gruppene. De vanligst rapporterte malignitetene i både ETV- og ikke-ETV-gruppene var HCC, etterfulgt av gastrointestinale maligniteter.

Spesielle populasjoner

Pasienter med dekompensert leversykdom: I studie 048 fikk 191 pasienter med HbeAg-positiv eller HbeAg-negativ kronisk HBV-infeksjon og påvist hepatisk dekompensasjon, definert som en CTP-score på 7 eller høyere, entekavir 1 mg én gang daglig eller adefovirdipivoksil 10 mg én gang daglig. Pasientene var enten HBV-behandlingsnaive eller tidligere behandlet (bortsett fra tidligere behandling med entekavir, adefovirdipivoksil eller tenofoviridisoproksilfumarat). Ved baseline hadde pasientene en gjennomsnittlig CTP score på 8,59 og 26 % av pasientene var CTP klasse C. Gjennomsnittlig MELD (Model of End Stage Liver Disease-score) ved baseline var 16,23. Gjennomsnittlig HBV DNA ved PCR i serum var 7,83 log₁₀ kopier/ml og gjennomsnittlig serum-ALAT var 100 U/l. 54 % av pasientene var HBeAg-positiv, og 35 % av pasientene hadde LVDr-substitusjoner ved baseline. Entekavir viste fortrinn i forhold til adefovirdipivoksil på det primære effektendepunktet for gjennomsnittlig endring fra baseline i HBV DNA ved PCR i serum ved uke 24. Resultater for utvalgte studieendepunkter ved uke 24 og 48 er vist i tabellen.

	Uke 24		Uke 48	
	ETV 1 mg én gang daglig	Adefovir- dipivoksil 10 mg én gang daglig	ETV 1 mg én gang daglig	Adefovir- dipivoksil 10 mg én gang daglig
n	100	91	100	91
HBV DNA ^a				
Andel ikke-detekterbare (< 300 kopier/ml) ^b	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Gjennomsnittlig endring fra baseline (log ₁₀ kopier/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabil eller forbedret CTP score ^{b,d}	66 %	71 %	61 %	67 %

MELD score Gjennomsnittlig endring fra baseline ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg-tap ^b	1 %	0	5 %	0
Normalisering av: ^f				
ALAT ($\leq 1 \times \text{ULN}$) ^b	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumin ($\geq 1 \times \text{LLN}$) ^b	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29 %)
Bilirubin ($\leq 1 \times \text{ULN}$) ^b	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
Protrombintid ($\leq 1 \times \text{ULN}$) ^b	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

^a Roche COBAS Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopier/ml).

^b NC=F (noncompleter=failure), ikke fullført=feil, betyr behandlingsavbrytelse før analyseuken. Årsaker inklusive død, manglende effekt, bivirkning og noncompliance/manglende oppfølging, er regnet som feil (f.eks. HBV DNA ≥ 300 kopier/ml)

^c NC=M (noncompleters=missing), ikke fullført=mangler

^d Definert som reduksjon eller ingen endring fra baseline i CTP-score.

^e Gjennomsnittlig MELD-score ved baseline var 17,1 for ETV og 15,3 for adefovirdipivoksil.

^f Pasienter med unormale verdier ved baseline er nevner.

* $p < 0,05$

ULN=øvre normalnivå, LLN=nedre normalnivå.

Tidspunktet for inntreden av HCC eller død (avhengig av hva som skjedde først) var sammenlignbar for de to behandlingsgruppene. Kumulativ dødelighet i studien var 23 % (23/102) og 33 % (29/89) for pasienter som ble behandlet med henholdsvis entekavir og adefovirdipivoksil, og kumulativ forekomst av HCC i studien var 12 % (12/102) og 20 % (18/89) for henholdsvis entekavir og adefovirdipivoksil.

For pasienter med LVDr-substitusjoner ved baseline var prosentandelen av pasienter med HBV DNA < 300 kopier/ml 44 % for entekavir og 20 % for adefovir ved uke 24, og 50 % for entekavir og 17 % for adefovir ved uke 48.

Pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon som samtidig får HAART: Studie 038 inkluderte 67 HBeAg-positive pasienter og 1 HBeAg-negativ pasient med samtidig HIV/HBV-infeksjon. Pasientene hadde stabilt kontrollert HIV (HIV RNA < 400 kopier/ml) med tilbakevendende HBV-viremi på et lamivudin-inneholdende HAART-regime. HAART-regimene inneholdt ikke emtricitabin eller tenofovir disoproksilfumarat. Ved baseline hadde entekavirbehandlede pasienter en median varighet av tidligere lamivudinbehandling på 4,8 år og median CD4-tall på 494 celler/mm³ (med bare pasienter med CD4 tall på < 200 celler/mm³). Pasientene fortsatte lamivudinbehandlingen og ble randomisert til å få enten entekavir 1 mg én gang daglig (n = 51) eller placebo (n = 17) i tillegg i 24 uker, etterfulgt av 24 ekstra uker hvor alle fikk entekavir. Ved uke 24 var reduksjonen i HBV virusmengde signifikant større med entekavir (-3,65 vs. en økning på 0,11 log₁₀ kopier/ml). For pasienter som opprinnelig ble randomisert til entekavirbehandling var reduksjonen i HBV DNA ved 48 uker -4,20 log₁₀ kopier/ml, ALAT-normalisering hadde inntruffet hos 37 % av pasientene med unormal baseline-ALAT, og ingen av pasientene oppnådde HBeAg serokonversjon.

Samtidig HIV/HBV-infeksjon hos pasienter som ikke får samtidig HAART: Entekavir har ikke blitt studert hos pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon som ikke samtidig mottar effektiv HIV-behandling. Det er observert reduksjon i HIV RNA i pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon som får entekavir som monoterapi men ikke HAART. Seleksjon av HIV-variant M184V har blitt observert i noen tilfeller, hvilket har betydning for valg av HAART-regime for pasienten i fremtiden. Entekavir bør derfor ikke brukes hos disse pasientene på grunn av potensialet for utvikling av HIV-resistens (se pkt. 4.4).

Mottakere av levertransplantat: Sikkerhet og effekt av entekavir 1 mg én gang daglig ble vurdert i en enarmet studie hos 65 pasienter som gjennomgikk levertransplantasjon på grunn av komplikasjoner av kronisk HBV-infeksjon, og som hadde HBV DNA < 172 IE/ml (ca. 1000 kopier/ml) ved tidspunkt for transplantasjon. Studiepopulasjonen bestod av 82 % menn, 39 % kaukasere og 37 % asiater med en gjennomsnittsalder på 49 år. 89 % av pasientene hadde HBeAg-negativ sykdom ved tidspunkt for transplantasjonen. Av de 61 pasientene som var evaluerbare for effekt (fikk entekavir i minst 1 måned), fikk 60 pasienter også hepatitt B immunglobulin (HBIG) som del av profylaksen etter transplantasjonen. Av disse

60 pasientene fikk 49 pasienter mer enn 6 måneders HBIg-behandling. Ved uke 72 etter transplantasjonen hadde ingen av de 55 observerte tilfellene virologisk tilbakefall av HBV [definert som HBV DNA $\geq$ 50 IE/ml (ca. 300 kopier/ml)] og det var ingen rapporterte virologiske tilbakefall ved tidspunkt for sensur av de igjenværende 6 pasientene. Alle 61 pasienter hadde tap av HBsAg etter transplantasjon, og 2 av disse ble senere HBsAg-positive til tross for en fortsatt ikke målbar HBV DNA (<6 IE/ml). Hyppigheten og typen av bivirkninger i denne studien stemte overens med det som forventes hos pasienter som har gjennomgått en levertransplantasjon og den kjente sikkerhetsprofilen til entekavir.

Pediatrisk populasjon: Studie 189 er en studie av effekt og sikkerhet av entekavir hos 180 nukleosid-behandlingsnaive barn og ungdom fra 2 til < 18 års alder med HBeAg-positiv kronisk hepatitt B-infeksjon, kompensert leversykdom og forhøyet ALAT. Pasientene ble randomisert (2:1) til å enten få blindet behandling med entekavir 0,015 mg/kg opp til 0,5 mg per dag (n=120) eller placebo (n=60). Randomiseringen var stratifisert etter aldersgruppe (2-6 år og > 6 -12 år, og > 12 -18 år). Baseline demografi og HBV sykdomskarakteristika var sammenlignbare mellom de to behandlingsarmene og på tvers av aldersgrupper. Ved studiestart var gjennomsnittlig HBV DNA 8,1 log₁₀ IE/ml og gjennomsnittlig ALAT var 103 E/l på tvers av studiepopulasjonen. Resultatene for de primære effektendepunktene ved uke 48 og uke 96 er vist i tabellen nedenfor.

	Entekavir		Placebo*
	Uke 48	Uke 96	Uke 48
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IE/ml og HBeAg serokonversjon ^a	24,2 %	35,8 %	3,3%
HBV DNA < 50 IE/ml ^a	49,2 %	64,2 %	3,3 %
HBeAg serokonversjon ^a	24,2 %	36,7 %	10,0 %
ALAT normalisering ^a	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV DNA < 50 IE/ml ^a			
Baseline HBV DNA < 8 log ₁₀ IE/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
Baseline HBV DNA ≥ 8 log ₁₀ IE/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

^aNC=F (noncompleter=failure), ikke fullført=feil

* Pasienter randomisert til placebo og som ikke hadde HBe-serokonversjon ved uke 48 ble overført til en åpen studie med entekavir i år 2 av studien. Randomiserte sammenligningsdata er derfor kun tilgjengelig til og med uke 48.

Den pediatrike resistensvurderingen er basert på data fra nukleosid-behandlingsnaive pediatrike pasienter med HBeAg-positiv kronisk HBV-infeksjon i to kliniske studier (028 og 189). De to studiene gir resistensdata fra 183 pasienter behandlet og overvåket i år 1 (det første året) og fra 180 pasienter behandlet og overvåket i år 2 (det andre året). Vurdering av genotypen ble utført hos alle pasienter med tilgjengelige prøver og som hadde virologisk gjennombrudd til og med uke 96 eller HBV DNA ≥ 50 IE/ml ved uke 48 eller uke 96. I løpet av år 2 ble genotypisk resistens mot ETV påvist hos 2 pasienter (1,1 % kumulativ sannsynlighet for resistens i løpet av år 2).

Klinisk resistens hos voksne: Pasienter i kliniske studier som ble behandlet med entekavir 0,5 mg (nukleosidnaive) eller 1,0 mg (lamivudinrefraktære) ved oppstart, og med PCR HBV DNA-måling under pågående behandling ved eller etter uke 24, ble kontrollert for resistens. Gjennom 240 uker i nukleosidnaive studier ble genotypisk bevis for ETVr-substitusjoner på rtT184, rtS202 eller rtM250 identifisert hos 3 pasienter som ble behandlet med entekavir, hvorav 2 opplevde virologisk gjennombrudd (se tabell). Disse substitusjonene ble observert bare ved tilstedeværelse av LVDr-substitusjoner (rtM204V og rtL180M).

Forekomst av genotypisk entekavirresistens gjennom 5 år, nukleosidnaive studier					
	År 1	År 2	År 3 ^a	År 4 ^a	År 5 ^a

Pasienter som ble behandlet og kontrollert for resistens ^b	663	278	149	121	108
Pasienter i spesifikt år med:					
-forekomst av genotypisk ETVr ^c	1	1	1	0	0
-genotypisk ETVr ^c med virologisk gjennombrudd	1	0	1	0	0
Kumulativ sannsynlighet for:					
-forekomst av genotypisk ETVr ^c	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
-genotypisk ETVr ^c med virologisk gjennombrudd	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

^a Resultater reflekterer bruk av en 1 mg-dose entekavir for 147 av 149 pasienter i år 3 og alle pasienter i år 4 og 5 og med kombinasjonen entekavir-lamivudinbehandling (etterfulgt av langtids entekavirbehandling) i en median tid på 20 uker for 130 av 149 pasienter i år 3 og i 1 uke for 1 av 121 pasienter i år 4 i en rollover-studie.

^b Inkluderer pasienter med minst en HBV DNA-måling vha. PCR under pågående behandling i eller etter uke 24 til og med uke 58 (år 1), etter uke 58 til og med uke 102 (år 2), etter uke 102 til og med uke 156 (år 3), etter uke 156 til og med uke 204 (år 4), eller etter uke 204 til og med uke 252 (år 5).

^c Pasienter som også har LVDr-substitusjoner.

^d $\geq 1 \log_{10}$ -økning over nadir i HBV DNA vha. PCR, bekreftet med påfølgende måling eller ved slutten av tidsrammen.

ETVr-substitusjoner (i tillegg til LVDr-substitusjonene rtM204V/I $\pm$ rtL180M) ble observert ved baseline i isolater fra 10/187 (5 %) lamivudinrefraktære pasienter som ble behandlet med entekavir og kontrollert for resistens, og indikerer at tidligere lamivudinbehandling kan selektene disse resistenssubstitusjonene og at de kan forekomme med lav frekvens før entekavirbehandling. Fram til og med uke 240 fikk 3 av 10 pasienter virologisk gjennombrudd ($\geq 1 \log_{10}$ -økning over nadir). Forekomst av entekavirresistens til og med uke 240 i studier på lamivudinrefraktære er oppsummert i tabellen.

Genotypisk entekavirresistens ved år 5, studier på lamivudinrefraktære					
	År 1	År 2	År 3 ^a	År 4 ^a	År 5 ^a
Pasienter som ble behandlet og kontrollert for resistens ^b	187	146	80	52	33
Pasienter i spesifikt år med:					
-forekomst genotypisk ETVr ^c	11	12	16	6	2
-genotypisk ETVr ^c med virologisk gjennombrudd	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Kumulativ sannsynlighet for:					
-forekomst genotypisk ETVr ^c	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
-genotypisk ETVr ^c med virologisk gjennombrudd	1,1 % ^e	10,7 %	27 % ^e	41,3 % ^e	43,6 % ^e

^a Resultater reflekterer bruk av kombinasjonen entekavir-lamivudinbehandling (etterfulgt av langtids entekavirbehandling) i en median tid på 13 uker for 48 av 80 pasienter i år 3, en median tid på uke 38 for 10 av 52 pasienter i år 4, og i uke 16 for 1 av 33 pasienter i år 5, i en rollover-studie.

^b Inkluderer pasienter med minst en HBV DNA-måling ved PCR under pågående behandling ved eller etter uke 24 til og med uke 58 (år 1), etter uke 58 til og med uke 102 (år 2), etter uke 102 til og med uke 156 (år 3), etter uke 156 til og med uke 204 (år 4), eller etter uke 204 til uke 252 (år 5).

^c Pasienter har også LVDr-substitusjoner.

^d $\geq 1 \log_{10}$ -økning over nadir i HBV DNA vha. PCR, bekreftet med påfølgende målinger eller ved slutten av tidsrammen.

^e Forekomst av ETVr i hvilket som helst år, virologisk gjennombrudd i spesifisert år.

Blant lamivudinrefraktære pasienter med baseline HBV DNA $<10^7 \log_{10}$ kopier/ml, oppnådde 64 % (9/14)

HBV DNA <300 kopier/ml ved uke 48. Disse 14 pasientene hadde en lavere andel genotypisk entekavirresistens (kumulativ sannsynlighet på 18,8 % gjennom 5 års oppfølging) enn den totale studiepopulasjonen (se tabell). Også lamivudinrefraktære pasienter som oppnådde HBV DNA <10⁴ log₁₀ år kopier/ml ved PCR ved uke 24 hadde en lavere andel resistens enn de som ikke gjorde det (5 år kumulativ sannsynlighet på henholdsvis 17,6 % [n=50] mot 60,5 % [n=135]).

Integrert analyse av kliniske fase 2- og fase 3-studier: I en integrert analyse etter markedsføring av resistensdata for entekavir fra 17 kliniske fase 2- og 3-studier, ble det oppdaget forekomst av den entekavirresistensassosierte substitusjonen rtA181C hos 5 av 1461 pasienter under behandling med entekavir. Denne substitusjonen ble kun oppdaget i nærvær av de lamivudinresistensassosierte substitusjonene rtL180M pluss rtM204V.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Entekavir absorberes raskt med maksimal plasmakonsentrasjon etter 0,5 - 1,5 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten har ikke blitt bestemt. Basert på urinutskillelse av uforandret legemiddel har biotilgjengeligheten blitt estimert til å være minst 70 %. Det er en doseproporsjonal økning i C_{max} og AUC-verdier etter gjentatt dosering med doser fra 0,1 - 1 mg. Steady-state oppnås mellom 6-10 dager etter dosering én gang daglig med ≈ 2 ganger akkumulasjon. C_{max} og C_{min} ved steady-state er henholdsvis 4,2 og 0,3 ng/ml for en dose på 0,5 mg, og henholdsvis 8,2 og 0,5 ng/ml for 1 mg. Tabletten og miksturen var bioekvivalente hos friske personer, og begge legemiddelformene kan derfor brukes om hverandre.

Administrasjon av 0,5 mg entekavir med et standard fettrikt måltid (945 kcal, 54,6 g fett) eller et lett måltid (379 kcal, 8,2 g fett) resulterte i en liten forsinkelse i absorpsjonen (1 - 1,5 time etter mat vs. 0,75 time fastende), en nedgang i C_{max} på 44 - 46 %, og en nedgang i AUC på 18 - 20 %. Den lavere C_{max} og AUC dersom tatt med mat anses ikke å være klinisk relevant hos nukleosidnaive pasienter, men kan påvirke effekten hos lamivudinrefraktære pasienter (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Det estimerte distribusjonsvolumet for entekavir er i overskudd sammenlignet med total kroppsvæske. Proteinbinding til humant serumprotein *in vitro* er ≈ 13 %.

Biotransformasjon

Entekavir er ikke et substrat, en hemmer eller induser av CYP450-enzymssystemet. Etter administrasjon av ¹⁴C-entekavir ble det ikke observert noen oksidative eller acetylerede metabolitter, og kun små mengder av fase II-metabolittene glukuronid- og sulfatkonjugater ble observert.

Eliminasjon

Entekavir elimineres hovedsakelig via nyrene med gjenvinning av uforandret legemiddel urin ved steady-state på ca. 75 % av dosen. Renal clearance er uavhengig av dosen og ligger innenfor et intervall på 360 - 471 ml/min, som tyder på at entekavir gjennomgår både glomerulær filtrasjon og netto tubulær sekresjon. Etter oppnådd toppnivå synker plasmakonsentrasjonen av entekavir bi-eksponentielt med en terminal halveringstid på ≈ 128 - 149 timer. Den observerte legemiddelakkumulasjonsindeksen er ≈ 2 ganger med dosering én gang daglig, noe som antyder en effektiv akkumulasjons-halveringstid på ca. 24 timer.

Nedsatt leverfunksjon: Farmakokinetiske parametere hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon tilsvarte de hos pasienter med normal leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon: Entekavirclearance avtar med minskende kreatininclearance. En 4-timers hemodialyse-periode fjernet ≈ 13 % av dosen, og 0,3 % ble fjernet ved CAPD. Farmakokinetikken til entekavir etter en enkeltdose på 1 mg hos pasienter (uten kronisk hepatitt B-infeksjon) er vist i tabellen nedenfor:

Kreatininclearance ved baseline (ml/min)

	Ikke nedsatt > 80 (n = 6)	Lett > 50; ≤ 80 (n = 6)	Moderat 30-50 (n = 6)	Alvorlig 20- < 30 (n = 6)	Alvorlig Håndtert med haemodialyse (n = 6)	Alvorlig Håndtert med CAPD (n = 4)
C_{max} (ng/ml) (CV %)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
$AUC_{(0-T)}$ (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Etter levertransplantasjon: Entekavireksponeringen hos HBV-infiserte levertransplanterte på en stabil dose av ciklosporin A eller takrolimus (n = 9) var ≈ 2 ganger eksponeringen hos friske personer med normal nyrefunksjon. Endret nyrefunksjon bidro til økningen i entekavireksponering hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Kjønn: AUC var 14 % høyere hos kvinner enn hos menn på grunn av forskjeller i nyrefunksjon og vekt. Etter justering for forskjell i kreatininclearance og kroppsvekt var det ingen forskjeller i eksponeringen mellom menn og kvinner.

Eldre: Alderens betydning for farmakokinetikken til entekavir ble evaluert ved å sammenligne eldre personer i aldersgruppen 65 - 83 år (gjennomsnittlig alder for kvinner 69 år, menn 74 år) med unge personer i alderen 20 - 40 år (gjennomsnittlig alder kvinner 29 år, menn 25 år). AUC var 29 % høyere hos eldre enn hos unge personer, hovedsakelig på grunn av forskjeller i nyrefunksjon og vekt. Etter justering for forskjeller i kreatininclearance og kroppsvekt hadde eldre personer en 12,5 % høyere AUC enn unge personer. Den populasjonsfarmakokinetiske analysen for pasienter i alderen 16 - 75 år viste ikke at alder hadde noen signifikant påvirkning på farmakokinetikken til entekavir.

Rase: Den populasjonsfarmakokinetiske analysen viste ikke at rase hadde noen signifikant påvirkning på farmakokinetikken entekavir. Konklusjoner kan imidlertid bare trekkes for de kaukasiske og asiatiske gruppene siden det var for få pasienter i de andre kategoriene.

Pediatrisk populasjon: Steady-state for entekavir ble vurdert (studie 028) hos 24 nukleosidnaive HBeAg-positive pediatriske pasienter med kompensert leversykdom i alderen 2 til < 18 år. Eksponering for entekavir hos nukleosidnaive pasienter som fikk 0,015 mg/kg entekavir én gang daglig opptil maksimum dose på 0,5 mg var tilsvarende eksponeringen som ble oppnådd hos voksne som fikk en daglig dose på 0,5 mg. C_{max} , $AUC_{(0-24)}$ og C_{min} for disse pasientene var henholdsvis 6,31 ng/ml, 18,33 ng·time/ml og 0,28 ng/ml.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier ved gjentatt dosering hos hunder ble det observert reversibel perivaskulær inflammasjon i sentralnervesystemet, der NOEL-doser (*no effect doses*) tilsvarer 19 og 10 ganger eksponering i mennesker (ved henholdsvis 0,5 og 1 mg). Dette funnet ble ikke sett i studier ved gjentatt dosering i andre arter, inkludert aper som fikk entekavir daglig i 1 år med eksponering ≥ 100 ganger de hos mennesker.

I reproduksjonstoksikologiske studier hvor dyr fikk entekavir i opptil 4 uker, ble det ikke sett nedsatt

fertilitet hos hann eller hunnrotter ved høye doser. Testikkelforandringer (seminiferøs tubulær degenerasjon) ble påvist i toksisitetsstudier ved gjentatt dosering hos gnagere og hunder etter eksponering ≥ 26 ganger eksponering hos mennesker. Ingen testikkelendringer ble påvist i en 1-års studie i aper.

Hos drektige rotter og kaniner som fikk entekavir, ble det ikke påvist embryotoksisitet eller maternal toksisitet ved eksponering ≥ 21 ganger de i mennesker. Hos rotter ble det observert maternal toksisitet, embryoføtal toksisitet (resorpsjoner), lavere føtal kroppsvekt, hale- og virvelmisdannelser, nedsatt ossifikasjon (vertebrae, sternebrae og phalanges) og ekstra lumbalvirvel og ribbein ved høy eksponering. Hos kaniner ble det observert embryoføtal toksisitet (resorpsjoner), nedsatt ossifikasjon (hyoid) og økt insidens av 13. ribbein ved høy eksponering. I en peri-postnatal studie i rotter ble det ikke observert noen bivirkninger hos avkommet. I en separat studie hvor 10 mg/kg entekavir ble administrert til drektige diegivende rotter ble det vist både føtal eksponering og sekresjon av entekavir i melken. Hos unge rotter som fikk entekavir på dag 4 til 80 etter fødselen ble det sett en moderat redusert hørselsrespons på høye lyder i restitusjonsperioden (110 til 114 dager etter fødselen), men ikke under doseringsperioden med AUC-verdier ≥ 92 ganger de hos mennesker ved doser på 0,5 mg eller ekvivalente pediatriske doser. Gitt marginene for eksponering, vurderes det som usannsynlig at disse funnene har klinisk signifikans.

Det ble ikke observert tegn på gentoksisitet i en Ames mutagenitetstest på bakterier, en genmutasjonstest i mammalske celler og en transformasjonstest med embryoceller fra syriske hamster. En mikronukleusstudie og en DNA reparasjonsstudie hos rotter var også negativ. Entekavir var klastogent i humane lymfocyttkulturer ved konsentrasjoner som var vesentlig høyere enn de som ble oppnådd klinisk.

To-årig karsinogenitetsstudier: Hos hannmus ble det observert økninger i forekomsten av lungetumorer ved eksponering ≥ 4 og ≥ 2 ganger eksponeringen hos mennesker ved henholdsvis 0,5 mg og 1 mg. Tumorutvikling var innledet av pneumocyt- proliferasjon i lungen, og denne ble ikke observert hos rotter, hunder eller aper, hvilket indikerer at en nøkkelhendelse i lungetumorutvikling som ble observert i mus, sannsynligvis var artsspesifikk. Økt forekomst av andre tumorer inkludert hjernegliom hos hann- og hunnrotter, leverkarsinom hos hannmus, benigne vaskulære tumorer hos hannmus og leveradenom og karsinom hos hunnrotter ble bare sett ved høye livstidseksponeringer. NOEL-nivåene (*no effect level*) kunne imidlertid ikke etableres presist. Disse funnenes betydning for mennesker er ikke kjent. For kliniske data, se pkt. 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysspovidon (type A)
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Hypromellose 2910
Makrogol 6000
Titandioksid (E171)
Talkum
Entecavir Sandoz 1 mg tabletter inneholder i tillegg:
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakninger:

3 år

HDPE-boks:

2 år

Brukes innen 6 måneder etter første åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium blisterpakninger eller HDPE-boks med et barnesikret lokk av polypropylen og satt inn i en kartong.

Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger: 30 og 90 filmdrasjerte tabletter

Boks: 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

0.5 mg: 16-11255

1 mg: 16-11256

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. mai 2017

Dato for siste fornyelse: 12. april 2022

10. OPPDATERINGSDATO

05.05.2022